

**KREISLAUFVERHALTEN UND
MYOCARDFUNKTION NACH DREI
I. V. APPLIZIERBAREN HYPNOTICA
ETOMIDATE, THIOPENTAL UND RO 5-4200**

Christoph J. Bartsch

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0041

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

KREISLAUFVERHALTEN UND MYOCARDFUNKTION
NACH DREI I.V. APPLIZIERBAREN HYPNOTICA
ETOMIDATE, THIOPENTAL UND RO 5-4200

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig -
Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Christoph J. Bartsch

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Referent: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Korreferent: Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 12. 1974



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. MATERIAL UND METHODE	2
1. Pharmaka	2
2. Versuchspersonen	4
3. Doppelblindstudie	4
4. Versuchsanordnung	5
5. Auswertung	7
6. Statistik	10
III. ERGEBNISSE	15
1. Herzfrequenz	15
2. Blutdruck	19
3. Anspann- und Austreibungszeit	23
IV. DISKUSSION	27
V. ZUSAMMENFASSUNG	30
VI. LITERATURVERZEICHNIS	32
VII. ANHANG	35

I. EINLEITUNG

Nachdem Janssen et al. (1) in ausgedehnten Versuchen an Ratten, Hunden, Schweinen und Menschenaffen in cardiovasculärer Hinsicht gute Ergebnisse mit dem Hypnotikum Etomidate hatten, wurde seit März 1972 Etomidate am Menschen erprobt. In diesen Untersuchungen (2, 3, 4) erwies sich Etomidate als besonders kreislaufstabiles Hypnotikum ohne analgetische Wirkung und ohne Histaminfreisetzung (5). In einer weiteren Studie (6) wurde Etomidate vergleichend untersucht mit den häufig verwendeten Hypnotica Propofol und Methohexital.

Aufgabe der vorliegenden Studie ist es, Etomidate mit einem weiteren neuen Hypnotikum, RO 5-4200, sowie dem häufig verwendeten Thiopental in Hinblick auf Veränderungen des Kreislaufverhaltens und der Myocardfunktion zu vergleichen. Gleichzeitig wurden arterielle Blutgasanalysen (7) durchgeführt, sowie die Gehirnfunktion mit Hilfe des EEG laufend kontrolliert (8).

II. MATERIAL UND METHODE

1. Pharmaka

A. ETOMIDATE

Etomidate ist ein Äthyl-1- (α -methyl-benzyl) imidazol-5-carboxylat ($C_{14}H_{16}N_2O_2$) mit einem Molekulargewicht von 244.28. Es ist das Dextro-R 7405-Hydrochlorid in Form der freien Base (9).

Etomidate liegt als weisses bis gelbliches, kristallines oder amorphes Pulver vor, mit einem Schmelzpunkt von 65° bis 70° C. Zur Applikation wird Etomidate in einer wässrigen Lösung mit einem pH von ca. 3,5 gelöst.

Im Organismus wird Etomidate durch Hydrolasen hauptsächlich in der Leber abgebaut.

B. THIOPENTAL

Thiopental liegt vor als das Na-Salz der 5-äthyl-pentyl-(2'-Thiobarbitursäure).

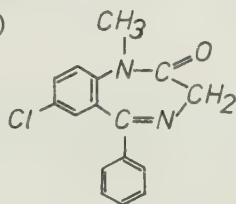
Wirkung und Biochemismus sind bekannt.

C. RO 5-4200

RO 5-4200 ist ein Benzodiazepinabkömmling, und zwar Flunitrazepam.

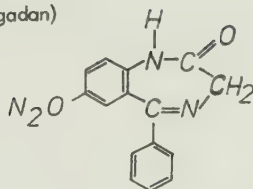
Diazepam

(Valium)



Nitrazepam

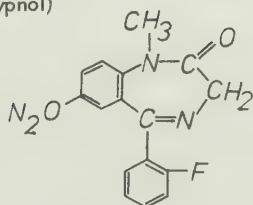
(Mogadan)



RO 5-4200

Flunitrazepam

(Rohypnol)



2. Versuchspersonen

Unsere Probanden wurden zufällig ausgewählt und stellten sich freiwillig zur Verfügung. Es waren durchwegs männliche Studenten im Alter zwischen 21 und 27 Jahren, einem Gewicht zwischen 60 und 87 kg. Sie mußten anamnestisch und subjektiv gesund sein und sich morgens nüchtern und nach mindestens 6 Stunden Schlaf zur Untersuchung einfinden.

Es waren 10 Versuchspersonen, wobei bei jeweils einem Pharmakon ein Versuch nicht ausgewertet werden konnte; wegen hoher Nebengeräusche im Herzschall (Schnarchen, Husten) bzw. einer verzerrten Carotis-Pulskurve (Bewegungen des Kopfes und Halses) war die Auswertung unmöglich.

Daher in unserer Statistik die Probandenzahl von $n = 9$ bei ATZ und ASZ, $n = 9$ bzw. 10 bei HF und Blutdruck.

3. Doppelblindstudie

Nur der Versuchsleiter kannte den Code, nach dessen Vorschriften er das jeweilige Hypnotikum i.v. injizierte:

Vp	1	ABC	
	2	BCA	
	3	CBA	
	4	BAC	
	5	CBA	
	6	ACB	
	7	BAC	
	8	CAB	A = Thiopental
	9	ACB	B = Etomidate
	10	CBA	C = RO 5-4200

Dosierung: Etomidate:	0,3 mg/kgKG
Thiopental:	5,0 mg/kgKG
RO 5-4200:	0,03 mg/kgKG

Die Injektionsdauer betrug 1 Minute. Ausserdem erhielt jeder Proband 15 Minuten vor der Injektion des Hypnotikums 0,5 mg Atropin i.v.

Die Abstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Narkosen betrug jeweils mindestens 12 Tage.

4. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden alle im gleichen Raum, bei gleicher Temperatur und gleichen Lichtverhältnissen ausgeführt.

Im Anschluss an die neurologischen Untersuchungen (8) legten sich die Probanden auf eine bequeme Liege. Nach der Punktion der arteria femoralis sowie der vena cubitalis mediana wurden EEG-Haube, Pulsmikrophon an der arteria carotis, Herzschallmikrophon, die EKG-Elektroden, sowie Blutdruckmanschette und Stethoskop zur Auskultation der arteria brachialis fest angelegt.

Über die gesamte Versuchsdauer blieben die genannten Untersuchungsgeräte an ihrem Platz und wurden während der Versuche stets von derselben Person bedient.

Der Blutdruck wurde nach Riva-Rocci gemessen, EKG, Carotis-Puls und Herzton synchron mit einem 6-fach-Schreiber der Firma Hellige aufgezeichnet. (Schreibgeschwindigkeit 100 mm/sec.)

Um die Probanden sich an ihre ungewohnte Situation gewöhnen zu lassen, trat nun eine 15-minütige Pause ein.

Bei minus 16 (d.h. 16 Minuten vor Injektion des Hypnotikums) wurde als Ruhewert EKG, Herzton und Carotis-Pulskurve geschrieben, und zwar 10 sec. vor der vollen Minute bis 10 sec. nach der vollen Minute. (Diese Methode wurde bei jeder Messung gehandhabt).

Bei minus 15 wurde 0,5 mg Atropin injiziert und ebenfalls eine Messung durchgeführt. So auch bei minus 10, minus 5 und minus 1, dann minütlich zwischen $t = 0$ und $t = + 10$, alle 2 Minuten zwischen $t = + 12$ und $t = + 20$, bei $t = + 25$ und letztlich alle 10 Minuten zwischen $t = + 30$ und $t = + 60$.

Der Proband blieb nach dem Aufwachen aus der Narkose liegen und musste bis + 30 die Augen geschlossen halten. Zwischen + 30 und + 45 wurde er nach einem Fragenkatalog über subjektive Empfindungen befragt (8).

5. Auswertung

Die Herzfrequenz wurde aus dem beim EEG stets mitlaufenden EKG durch Auszählung der Kammerkomplexe während 20 sec. abgelesen. (Daher stammt das Fehlen unserer Frequenzangaben zwischen + 30 und + 45, da hier wegen der Befragung der Probanden das EEG abgeschaltet war).

Zur gleichwertigen Auskultation bei der Blutdruckbestimmung nach Riva-Ricci blieb der Stethoskoptrichter über der arteria cubitalis fixiert, es auskultierte immer die gleiche Person. Die Werte wurden auf 5 mm Hg abgerundet.

Um die Blutdrucke bzw. Herzfrequenzen vergleichbar zu gestalten, wurden sie in Prozente vom Ruhewert umgerechnet. Zur Bestimmung der Anspann- und Austreibungszeit des Herzens verwendeten wir die Methode der korrelativen Betrachtung von EKG, Herzschall und zentraler Arterienpulscurve (Carotis-Pulscurve). (Siehe Abb. 1).

Die Dauer der elektromechanischen Gesamtsystole wurde bestimmt durch Abgreifen der Distanz zwischen der Q-Zacke des EKG und dem Beginn des 2. Herztones.

In derselben Herzaktion wurde die Austreibungszeit (ATZ, identisch mit LVET) bestimmt durch Abgreifen der Distanz zwischen Fusspunkt des Steilanstiegs der Carotisdruckkurve und der Spitze ihrer Inzisur.

Die Dauer der Anspannzeit (ASZ, identisch mit PEP) ergab sich durch die Subtraktion der Austreibungszeit von der Dauer der elektromechanischen Gesamtsystole.

Es wurden jeweils 5 vollständige Herzaktionen ausgemessen und gemittelt.

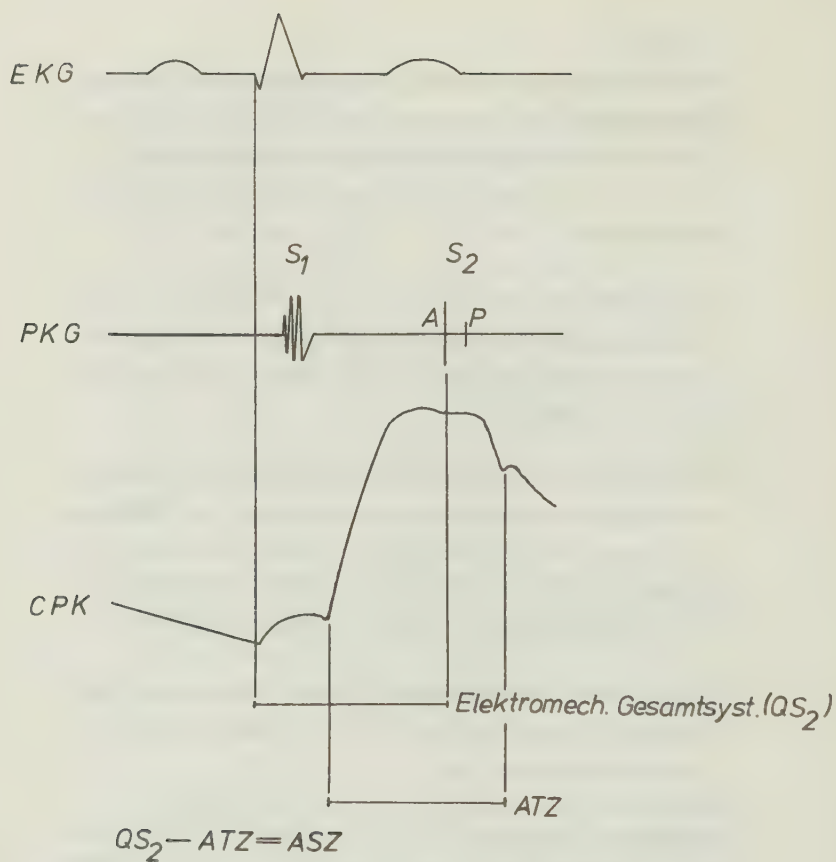


Abb. 1: Bestimmung von $ATZ = LVET$, sowie von $ASZ = PEP$ bei synchroner Aufzeichnung von EKG, Herzschall- und Carotiskurve.
(Modifiziert nach 10).

Anspannzeit und besonders Austreibungszeit sind vor allem abhängig von der Herzfrequenz (11).

WEISSLER et al. (12) haben die Regressionsgleichung erstellt:

$$ASZ = (\text{minus } 0,4 \times \text{Herzfrequenz}) + 131 \text{ msec.}$$

$$ATZ = (\text{minus } 1,7 \times \text{Herzfrequenz}) + 413 \text{ msec.}$$

Für weibliche Probanden würden andere Korrekturfaktoren zutreffen.

Wir unterwarfen die aus den Kurven erhaltenen Werte dieser mathematischen Frequenzkorrektur, um aussagekräftige Werte für Auswurf- und Anspannzeit zu erhalten. Dabei fanden die oben angegebenen Formeln Verwendung.

Der durch sie berechnete Wert für ATZ und ASZ, unter Berücksichtigung der zugehörigen Frequenz diente als "Normwert", von dem der aus dem Versuch stammende Wert abgezogen wurde.

Ein Differenzwert um 0 bedeutete demnach: der gemessene Wert entspricht dem physiologischen Wert; ein appliziertes Phamakon hat keine Wirkung auf ATZ bzw. ASZ.

Entsprechend sind bei Differenzwerten im positiven oder negativen Bereich Verkürzungen oder Verlängerungen der ATZ bzw. der ASZ gegenüber der physiologischen Norm abzulesen.

Die gleiche Methode der Auswertung wurde in unserem Institut schon gehandhabt (13).

6. Statistik

Mittelwerte aus den jeweiligen Einzelwerten, Standardabweichung und Signifikanz (Student - t - Test) (14) wurden mit einem Computer ausgerechnet.

Die Mittelwertsvergleiche wurden sowohl zwischen den drei Versuchsreihen (Wert 1 bei 0, 1, 2... Minuten nach Injektion des einen Hypnotikums gegen Wert 2 bei 0, 1, 2... Minuten nach Injektion des anderen Hypnotikum) als auch innerhalb des Ablaufes der einzelnen Versuchsreihen (Ausgangswert "Ruhewert" gegen Wert 0, 1, 2... Minuten nach Injektion desselben Hypnotikums) angestellt.

Als Signifikanzgrenze wurde ein p von 0,05 angenommen.

Der Berechnung lagen folgende Formeln zugrunde:

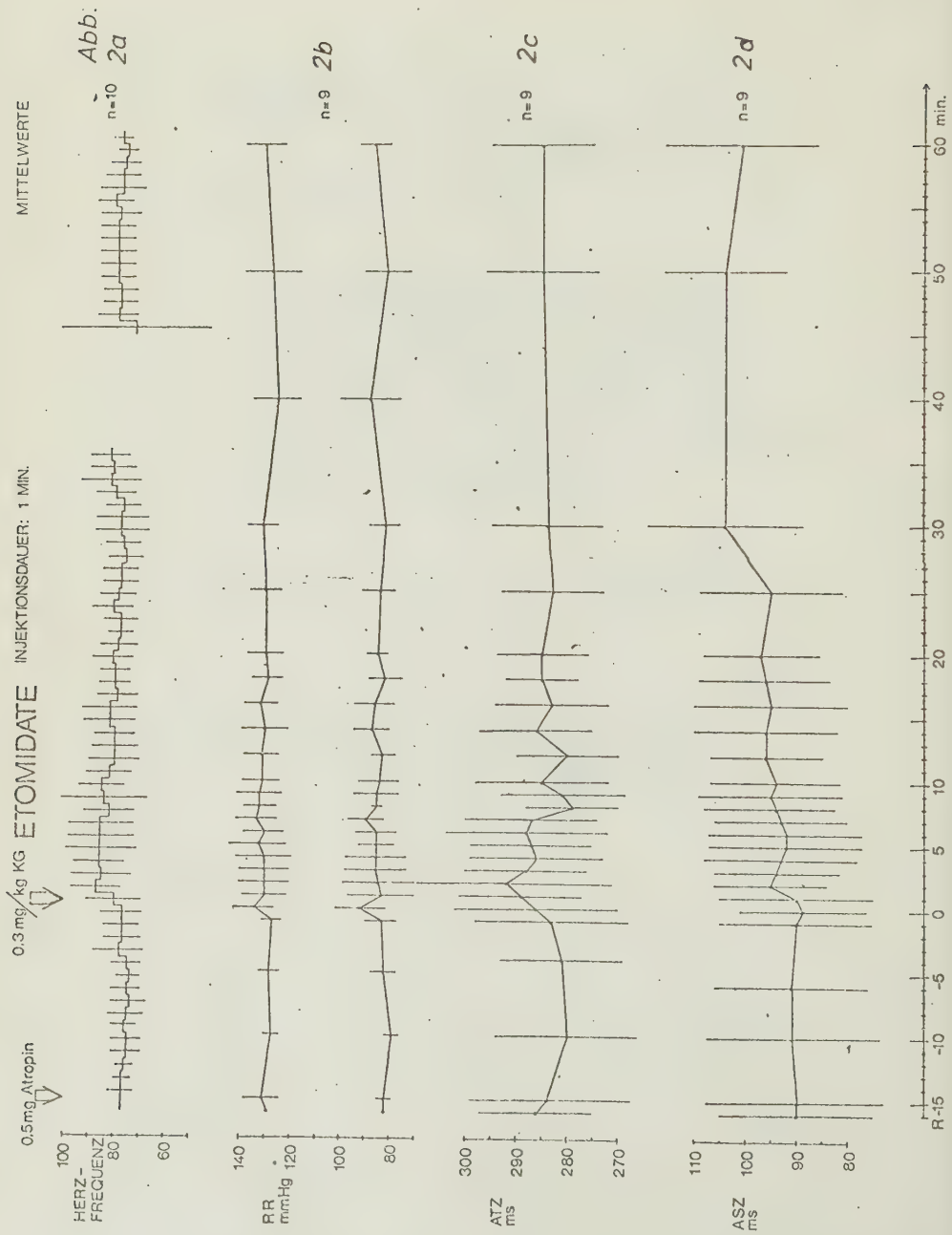
a) Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

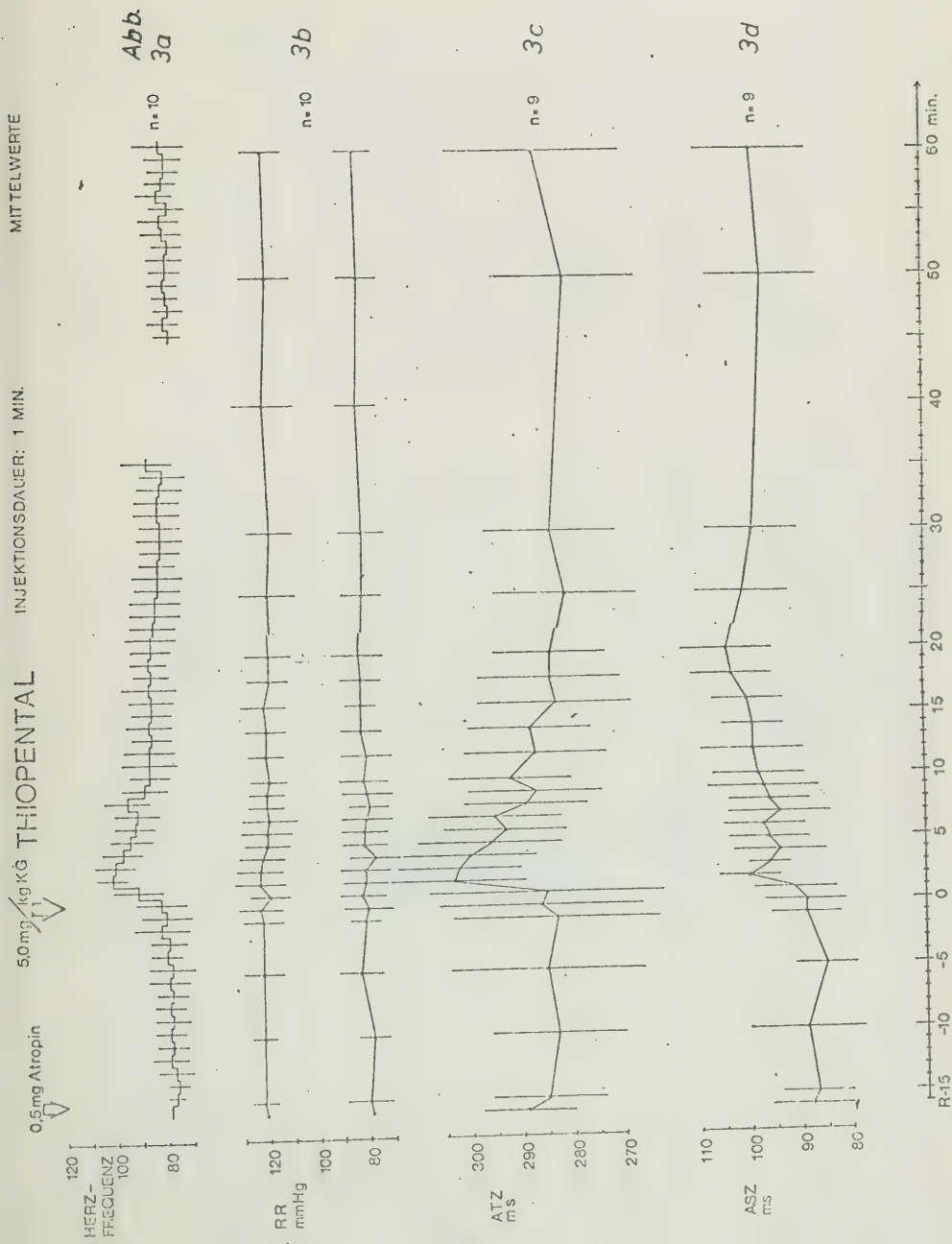
b) Signifikanz

$$T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

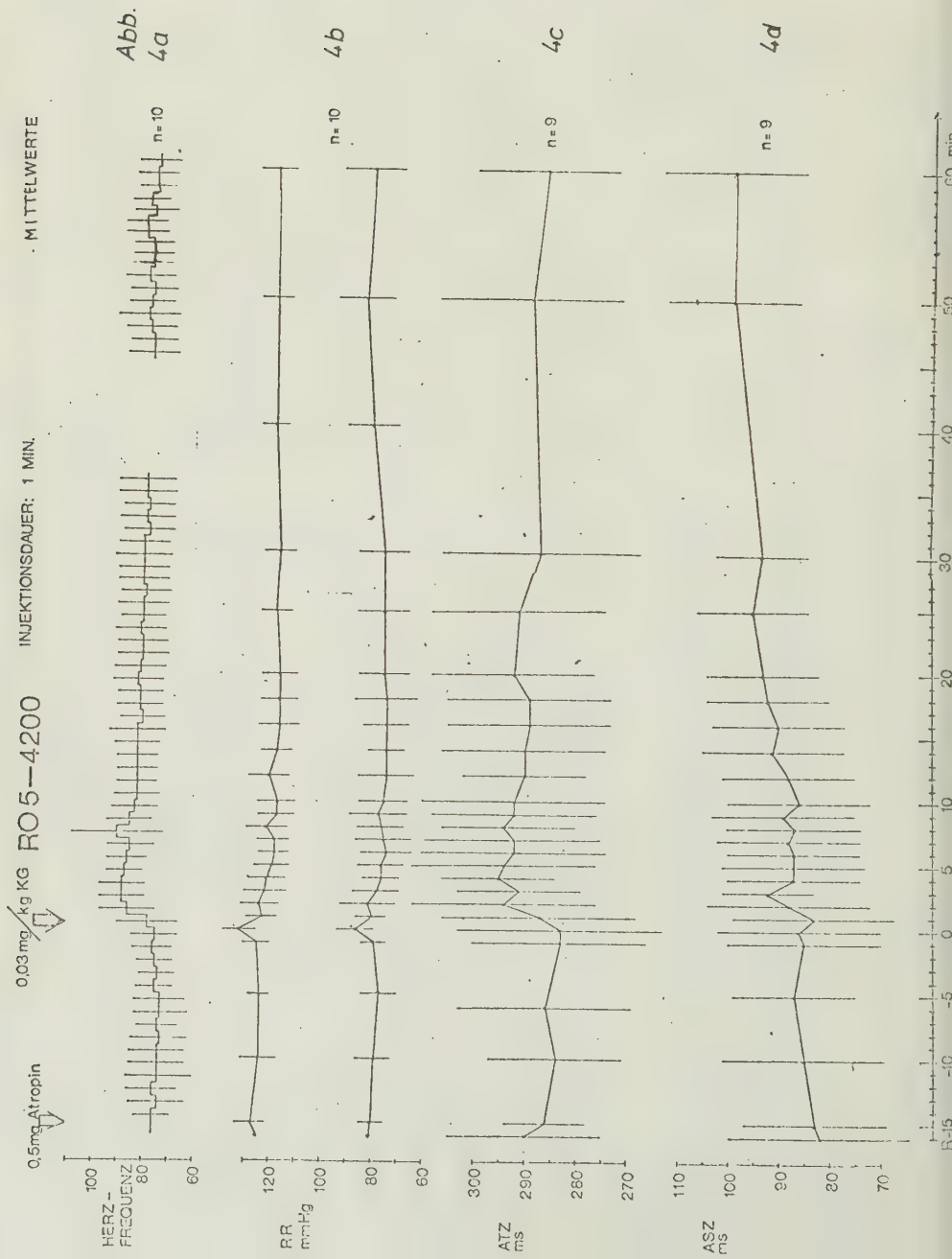
Abbildungen 2a-d , Erläuterungen s. Text.



Abbildungen 3a-d, Erläuterungen s. Text.



Abbildungen 4a-d, Erläuterungen s. Text.



III. ERGEBNISSE

1. Herzfrequenz (Mittelwerte: $n = 10$)

A. ETOMIDATE (Abb. 2 a)

Von unserem Ruhewert ($t = \text{minus } 16$) von 77 Schlägen pro Minute erhöhte sich die Frequenz in der Injektionsminute auf 80, in der der Injektionsminute folgenden Minute auf 87 Schläge, was sich als statistisch signifikant zeigte. Die Erhöhung der Herzfrequenz blieb jedoch nur bis zur 3. Minute nach der Injektion signifikant (siehe Abb. 5).

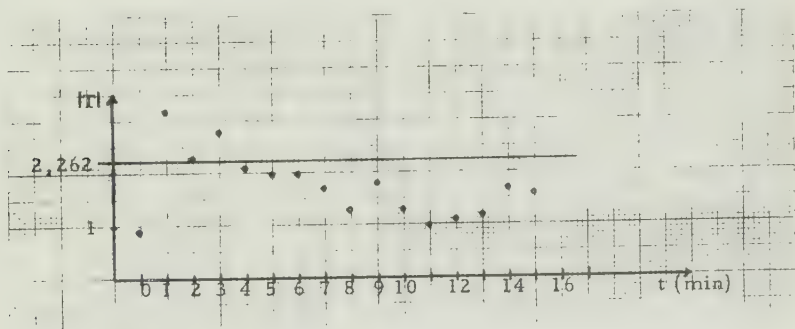


Abb. 5: Herzfrequenz nach Etomidate. Signifikanzen der Mittelwertsvergleiche innerhalb der einzelnen Versuchsreihe ("Ruhewert" gegen Wert 0, 1, 2... min. nach Injektion). $n=10$, $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T/absolut = 2,262$.

B. THIOPENTAL (Abb. 3 a)

Die starke Erhöhung der Herzfrequenz nach Injektion von Thiopental von einem Ruhewert von 79 Schlägen pro Minute bis zu einem Wert von 101 Schlägen in der 2. Minute nach Injektion war signifikant. Der langsame Abfall der Frequenz bis in nichtsignifikante Bereiche dauerte bis zur 21. Minute nach Injektion (siehe Abb. 6).

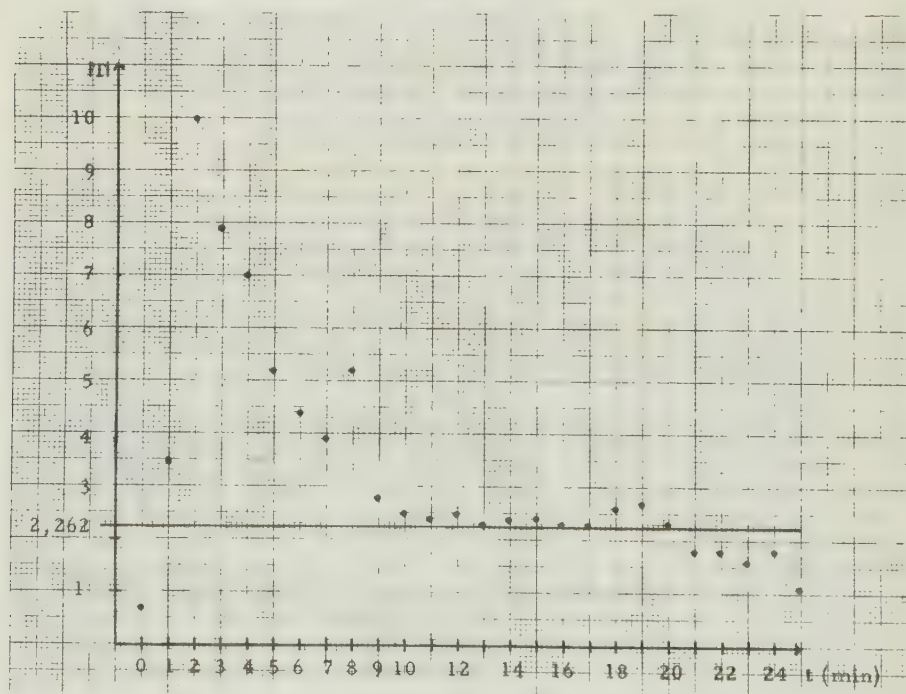


Abb. 6: Herzfrequenz nach Thiopental. Signifikanzen der Mittelwerts-
vergleiche innerhalb der einzelnen Versuchsreihe ("Ruhewert"
gegen Wert 0,1,2... min. nach Injektion). $n=10$, $p=0,05$,
Signifikanzschwelle $T_{\text{absolut}} = 2,262$.

C. RO 5-4200 (Abb. 4 a)

Der Anstieg der Herzfrequenz nach RO 5-4200 liegt in der Mitte zwischen dem bei Etomidate und dem nach Thiopental. Wir verzeichneten hier einen Anstieg vom Ruhewert = 76 Schläge pro Minute in den ersten 3 Minuten nach Injektion bis zu 88 Schlägen pro Minute, sowie einem Gipfel in der 7. Minute bei 90 Schlägen. Die Erhöhung dieser Frequenzwerte ist signifikant bis zur 10 Minute, um in der 12. und 13. Minute die Signifikanzschwelle wieder zu überschreiten, wohl aufgrund der geringen Standardabweichungen (siehe Abb. 7).

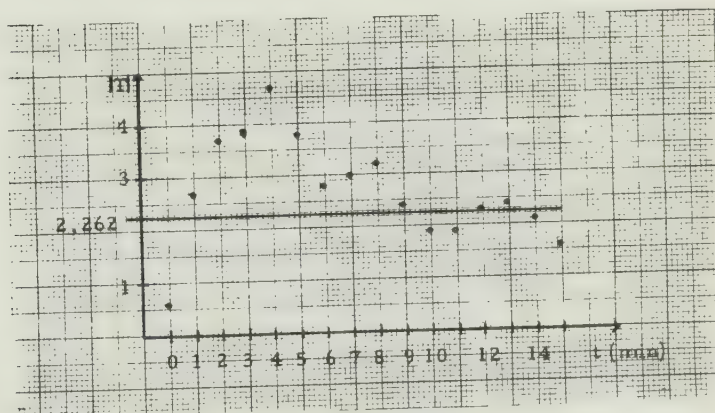


Abb. 7: Herzfrequenz nach RO 5-4200. Signifikanzen der Mittelwertsvergleiche innerhalb der einzelnen Versuchsreihe ("Ruhewert" gegen Wert 0, 1, 2... min. nach Injektion). $n=10$, $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T_{\text{absolut}} = 2,262$.

Die vergleichende Signifikanzberechnung zwischen Etomidate und Thiopental (siehe Abb. 8) zeigte in der 2. und 3. Minute nach Injektion die Herzfrequenz nach Thiopental signifikant erhöht gegenüber der Herzfrequenz nach Etomidate.

Im Vergleich zwischen Etomidate und RO 5-4200 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

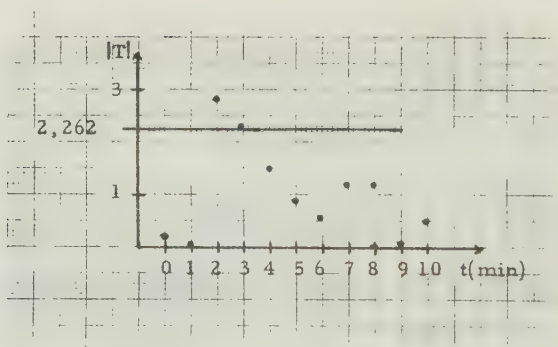


Abb. 8: Herzfrequenz nach Etomidate und Thiopental.
Mittelwertsvergleiche zwischen den beiden Versuchsreihen. $\bar{x}_1$ Wert t_1 0,1,2... min. nach Injektion.
 $\bar{x}_2$ Wert t_2 0,1,2... min. nach Injektion. $n_1=n_2=10$,
 $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T/absolut = 2,262$.

2. Blutdruck (Mittelwerte: $n = 9$ bzw. 10, s. Abbildungen)

A. ETOMIDATE (Abb. 2b)

Sowohl systolisch als auch diastolisch konnte in der Minute der Injektion ($t = 0$) eine leichte Steigerung der Mittelwerte vom Ruhewert 129/82 auf 134/91 verzeichnet werden. Die Werte normalisierten sich sofort wieder, waren aber signifikant. (Abb. 9).

Da sie aber in der Minute $t = 0$, also zu Injektionsbeginn auftraten, sehen wir sie als psychisch bedingt.

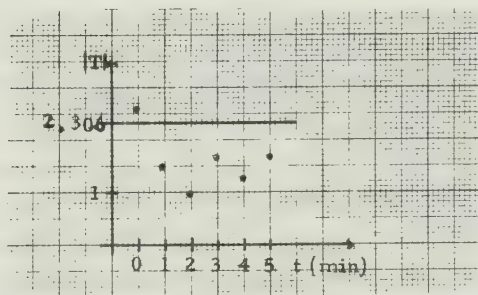


Abb. 9: Diastolischer Blutdruck nach Etomidate. Signifikanzen der Mittelwertsvergleiche innerhalb der einzelnen Versuchsreihe ("Ruhewert" gegen Wert 0, 1, 2... min. nach Injektion). $n=9$, Signifikanzschwelle $T / \text{absolut} = 2,306$. Der systolische Blutdruck ist nicht signifikant verändert.

B. THIOPENTAL (Abb. 3b)

In der Betrachtung der Blutdruckwertveränderungen nach Thiopental konnten wir keine Signifikanz feststellen. Wohl verringerte sich der systolische Blutdruck in der ersten Minute nach Injektion um etwa 5 mm Hg und der diastolische in der vierten Minute nach Injektion um etwa den gleichen Wert, sonst blieb der Blutdruck nach Thiopental konstant.

C. RO 5-4200 (Abb. 4b)

Die Mittelwertskurve des Blutdruckes nach RO 5-4200 zeigt nach einem initialen Anstieg in der Minute $t = 0$ des systolischen wie diastolischen Blutdruckes um je 7 mm Hg (wieder psychisch bedingt, da Injektionsbeginn) im systolischen Bereich einen konstanten Abfall, der in der 60. Minute noch nicht kompensiert ist, und konstant um einen Bereich von etwa 10 mm Hg niedriger ist als der Ruhewert.

Die Signifikanzkurve (Abb. 10) zeigt deutlich den initialen Anstieg bei $t = 0$, sowie signifikante Blutdruckerniedrigung ab $t = +6$ bis $t = +30$, mit Ausnahme der Minute $t = +12$. Der diastolische Blutdruck (Abb. 11) verläuft ähnlich im initialen Anstieg bei $t = 0$; im weiteren Verlauf ist die Blutdruckveränderung diastolisch nicht signifikant.

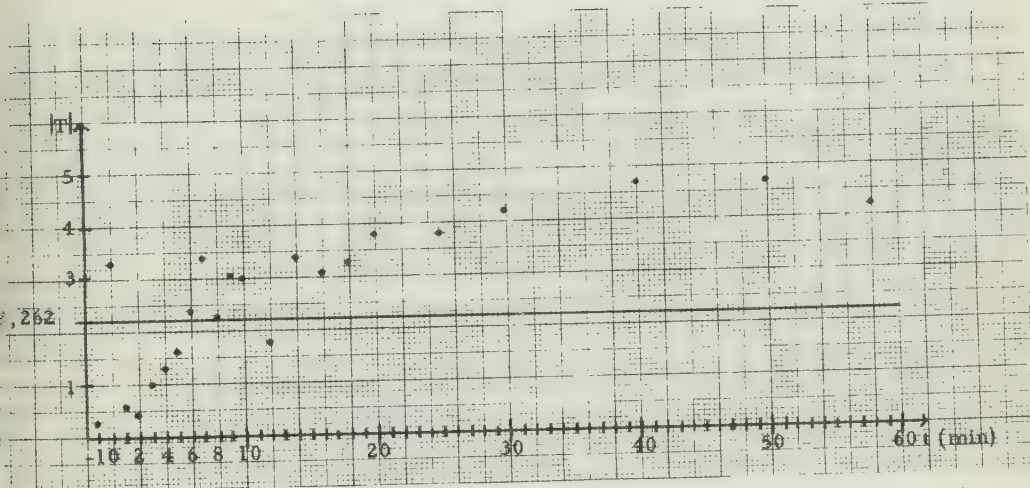


Abb. 10: Systolischer Blutdruck nach RO 5-4200. Signifikanzen der Mittelwertsvergleiche innerhalb der einzelnen Versuchsreihe ("Ruhewert" gegen Wert 0,1,2... min. nach Injektion). $n=10$, $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T/\text{absolut} = 2,262$.

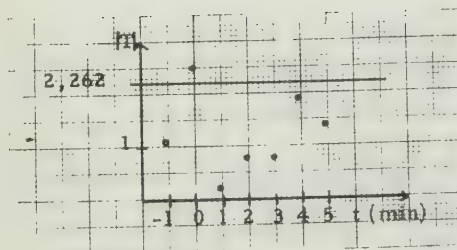


Abb. 11: Diastolischer Blutdruck nach RO 5-4200. Signifikanzen der Mittelwertsvergleiche innerhalb der einzelnen Versuchsreihe. $n=10$, $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T/\text{absolut} = 2,262$.

Vergleiche bezüglich des Blutdruckverhaltens zwischen Etomidate und Thipental zeigen keine signifikant verschiedenen Reaktionen unserer Probanden.

Der Vergleich zwischen Etomidate und RO 5-4200 zeigt in der 6. und 7. Minute, in der 9. und 10. Minute, sowie ab der 14. bis zur 30. Minute einen signifikant niedrigeren systolischen Blutdruck nach Gabe von RO 5-4200 (Abb. 12).

Auch die diastolischen Blutdruckwerte sind nach RO 5-4200 in der 7. und 8. Minute sowie in der 14. und 16. sowie 20. Minute signifikant niedriger als nach Etomidate (Abb. 13).

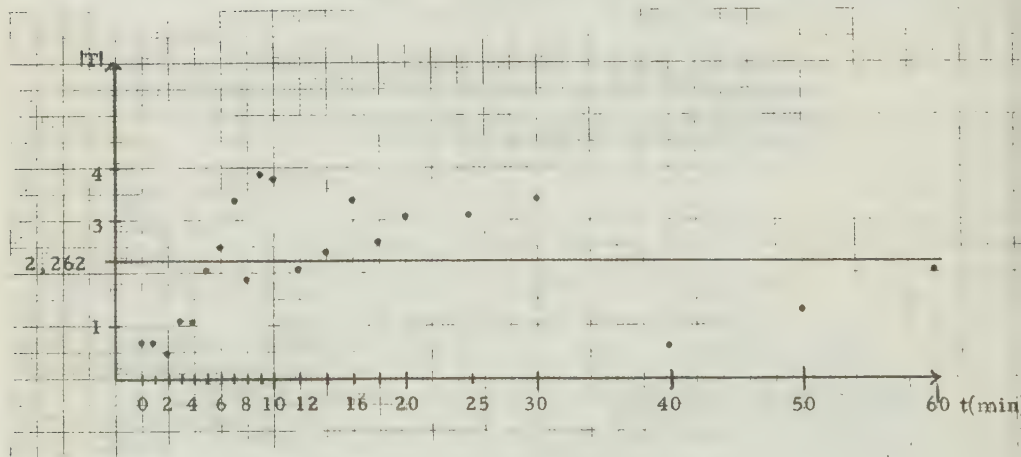


Abb. 12: Systolischer Blutdruck nach Etomidate und RO 5-4200. Mittelwertsvergleiche zwischen den beiden Versuchsreihen. $\bar{x}_1$ Wert t_1 0,1,2 min. nach Injektion. $\bar{x}_2$ Wert t_2 0,1,2... min. nach Injektion. $n_1=9$, $n_2=10$, $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T/absolut = 2,262$.

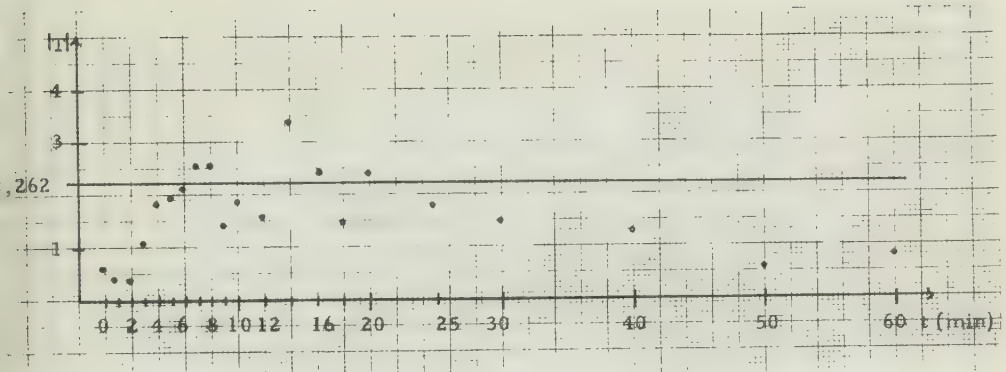


Abb. 13: Diastolischer Blutdruck nach Etomidate und RO 5-4200. Mittelwertsvergleiche zwischen den beiden Versuchsreihen.
 $\bar{x}_1$ Wert₁ 0,1,2... min. nach Injektion. $\bar{x}_2$ Wert₂ 0,1,2... min. nach Injektion. $n_1=9$, $n_2=10$, $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T/\text{absolut} = 2,262$.

3. Anspann- und Austreibungszeit: (Mittelwerte: $R = 9$)

A. ETOMIDATE: (Abb. 2 c und 2 d)

Anspannzeit: Der Ruhewert von 90 msec. stieg in der 2. Minute nach Injektion auf 95 msec. und erreichte sein Maximum von 98 msec. bei $t = 30$. Keine dieser Veränderungen ist signifikant.

Bei der Austreibungszeit veränderte sich der Ruhewert von 286 msec. zu einem Gipfel bei $t = 2$ auf 292 msec., um dann mit einigen Schwankungen ab etwa der 15. Minute den Ruhewert wieder zu erreichen. Auch hier zeigte sich keine Signifikanz.

B. THIOPENTAL: (Abb. 3 c und 3 d)

Die Anspannzeit nach Thiopental (Ruhewert = 88 msec.) stieg in der 2. Minute nach Injektion auf 100 msec., um dann wieder leicht abzufallen und in etwa der 20. Minute nach Injektion einen Gipfel von 104 msec. zu erreichen.

Signifikant waren die Anspannzeitverlängerungen in der 2. und 3. Minute sowie ab der 10. Minute bis zur 60. Minute nach Injektion, mit Ausnahme der 50. Minute (Abb. 14).

Die Austreibungszeit nach Thiopental verlängerte sich nach ihrem Ruhewert 289 msec. auf einen Gipfel von 303 msec. in der 2. Minute nach Injektion, um jedoch schon in der 4. Minute wieder in den nichtsignifikanten Bereich zurückzukehren. Signifikant verlängert war also die Austreibungszeit nach Thiopental in den Minuten 2 und 3. (Abb. 15).

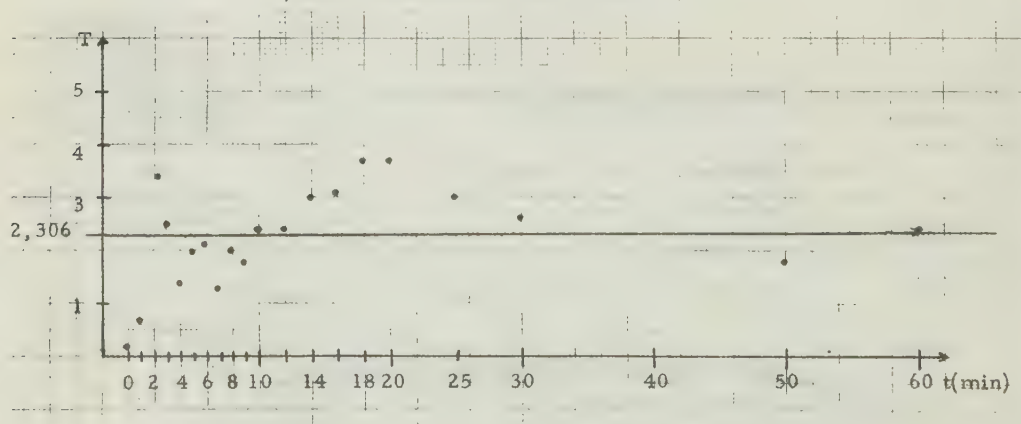


Abb. 14: ASZ nach Thiopental. Signifikanz der Mittelwertsvergleiche innerhalb der einzelnen Versuchsreihe ("Ruhewert" gegen Wert 0,1,2... min. nach Injektion). $n=9$, $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T / \text{absolut} = 2,306$.

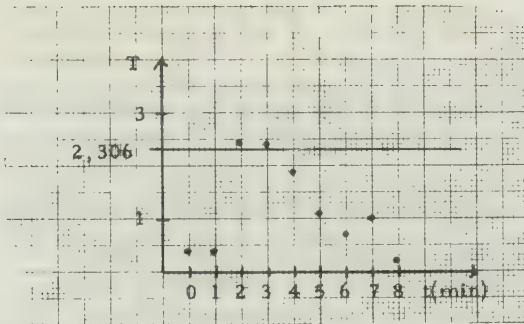


Abb. 15: ATZ nach Thiopental. Signifikanzen der Mittelwertsvergleiche innerhalb der einzelnen Versuchsreihe ("Ruhewert" gegen Wert 0,1,2... min. nach Injektion). $n=9$, $p=0,05$, Signifikanzschwelle $T / \text{absolut} = 2,306$.

C. RO 5-4200: (Abb. 4c und 4d)

Die Anspannzeit nach RO 5-4200 erreichte nach einem Ruhewert von 82 msec. ihren höchsten Gipfel in der 3. Minute, wo sie sich auf 92 msec. verlängerte. Bis zur 60. Minute nahm nach leichten Schwankungen die Anspannzeit bis 99 msec. zu, alle diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant.

Die Austreibungszeit nach RO 5-4200 verlängerte sich von einem Ruhewert von 290 msec. auf 294 msec. in der 2. Minute und 295 msec. in der 3. Minute nach Injektion. Danach fiel die Austreibungszeit bis zur 60. Minute zu ihrem Ruhewert. Keine dieser Veränderungen war signifikant.

Signifikante Unterschiede in Veränderungen der Austreibungszeit zwischen Etomidate und Thiopental ergaben sich nicht.

Der Vergleich zwischen Etomidate und Thiopental zeigt bei der Anspannzeit keine signifikanten Unterschiede.

Desgleichen haben Etomidate und RO 5-4200 im Hinblick auf Austreibungszeit sowie Anspannzeit keine signifikant verschiedenen Auswirkungen.

Letztlich zeigen auch keine Signifikanz die Vergleiche von Austreibungszeit und Anspannzeit nach den beiden Hypnotika RO 5-4200 und Thiopental.

IV. DISKUSSION

Die von uns gewonnenen Ergebnisse nach Injektion von Etomidate bezüglich Herz- und Kreislauffunktion können bisherige Untersuchungen (3, 6, 13) bestätigen. Die Herzfrequenz steigt in den ersten 3 Minuten nach Injektion um etwa 10 Schläge/Min. signifikant an, um dann annähernd den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Die Blutdruckwerte zeigten, wie bei den oben angeführten Untersuchungen auch, keine signifikante Veränderung. Lediglich in der Injektionsminute steigen systolische sowie diastolische Blutdruckwerte um 5 bzw. 9 mm Hg an, um sich sofort wieder zu normalisieren.

Die Myokardkontraktilität, die einen starken Einfluss auf Anspann- und Austreibungszeit hat (12) war nach Etomidate nur geringfügig und nicht signifikant verändert.

Nach Injektion von Thiopental erhielten wir bei unseren Probanden eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz, und zwar in der 2. Minute nach Injektion um 21 Schläge. Die Erhöhung ging in der 15. Minute auf nicht mehr signifikante Werte zurück.

Das Blutdruckverhalten nach Thiopental zeigt systolisch und diastolisch in der ersten bzw. 4. Minute nach Injektion einen nicht signifikanten Rückgang um etwa 5 mm Hg. Der weitere Kurvenverlauf zeigt keine Veränderungen.

LIST (15) zeigte nach Thiopental eine Verschlechterung der Myokardfunktion. Bei unseren Probanden führte die myokarddepressive Wirkung von Thiopental zu einer in der 2. und 3. sowie von der 10. bis zur 30. Minute signifikanten Verlängerung der Anspannzeit.

Obwohl die Kontraktilitätsminderung des Myokards aufgrund einer verlängerten Anspannzeit zu einer verminderten Austreibungszeit führen mußte, stellte LIST fest, daß dies nur bei älteren Patienten der Fall ist. Bei jüngeren Patienten sei mit einer Verlängerung der Austreibungszeit zu rechnen.

Unser Probandengut (Durchschnittsalter 23,8 Jahre) zeigte nach Injektion von Thiopental in der 2. und 3. Minute einen signifikanten Anstieg der Austreibungszeit um durchschnittlich 14 msec.

Nach der Injektion von RO 5-4200 beobachteten KURKA (16) und andere Autoren (17, 18) eine Erhöhung der Herzfrequenz. Wir konnten eine Steigerung der Pulsfrequenz in den ersten 3 Minuten um durchschnittlich 10 Schläge nachweisen. Diese Erhöhung war signifikant.

Eine leichte, bis zur 60. Minute bestehende Hypotension war nach RO 5-4200 zu erkennen. Dieser geringe Blutdruckabfall war jedoch statistisch signifikant. KURKA (16) beschreibt ein ähnliches Blutdruckverhalten, das er als Folge einer peripheren Vasodilatation deutet.

Nach RO 5-4200 war die Anspannzeit um 17 msec. bis zur 60. Minute nicht signifikant verlängert.

Die Austreibungszeit war nur unwesentlich verändert.

Gleichzeitig mit unseren kardiovaskulären Untersuchungen wurden Blutgasanalysen (7) sowie EEG- und neurologische Veränderungen (8) untersucht.

Die Blutgasanalysen ergaben nach Etomidate keine, nach Thiopental geringfügige und nach RO 5-4200 signifikante atemdepressiv bedingte Veränderungen der arteriellen Blutgase. Die EEG- bzw. neurologischen Untersuchungen ergaben im Hinblick auf die Narkoseanwendung günstige Ergebnisse für Etomidate, weniger günstige für Thiopental und RO 5-4200.

V. ZUSAMMENFASSUNG

A.

In unserer Untersuchung wurden jeweils 10 Narkosen mit den Hypnotika Etomidate, Thiopental und RO 5-4200 durchgeführt. Untersucht wurde das Kreislaufverhalten und Veränderungen der Myokardfunktion an gesunden Probanden.

Alle drei Pharmaka wurden in einer Injektionsdauer von 1 Minute nach Prämedikation von 0,5 mg Atropin i.v. appliziert. Der Versuchsablauf erfüllte die Bedingungen einer Doppelblindstudie.

B.

Die vorliegende Arbeit ergab in cardiovasculärer Hinsicht folgende Ergebnisse:

1. Während der Narkose erhöhten sich die Herzfrequenzen bei allen drei Pharmaka, wobei Etomidate die geringste Frequenzerhöhung aufwies und Thiopental die höchste.
2. Blutdruckveränderungen konnten bei Etomidate und Thiopental nicht festgestellt werden. Nach RO 5-4200 verringerte sich der Blutdruck signifikant.
3. Eine signifikante Verlängerung der Ansprunzeit wurde nur bei Thiopental festgestellt. Veränderungen bei Etomidate oder RO 5-4200 waren nicht zu verzeichnen, bzw. blieben unter der Signifikanzschwelle.

4. Die Austreibungszeit verlängerte sich nach Thiopental in den ersten Minuten nach Injektion signifikant, nach Etomidate sowie RO 5-4200 hatten wir keine signifikanten Veränderungen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L.,
Lenaerts, F.N.: Arzneimittel-Forschung (Drug.Res.)
21, 1234 (1971).
- 2 Doenicke, A., Kugler, J.: Etomidate - Erste klinische Prüfung
eines neuen intravenösen Hypnoticums. (Unveröffentlicht).
- 3 Doenicke, A.: Klinisch - experimentelle Untersuchungen und
erste klinische Erfahrungsberichte über ein neues i.v. Hypnoti-
cum. Proceedings: 6. Int. Fortbildungskurs für klinische Anaes-
thesiologie, Wien 21.-25.5.1973.
- 4 Doenicke, A., Praetorius, B., Buchner, G., Harlass, G.:
Einleitung einer Halothan- N_2O/O_2 - Anaesthesie mit Pro-
panidid oder Etomidate.
(Anaesthesist; im Druck).
- 5 Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezecny, H., Uhlig, G.,
Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G.: Histamine release after
intravenous application of short-acting hypnotics: A comparison
of Etomidate, Althesin CT 1341 and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 45, 1097 (1973).
- 6 Doenicke, A., Gabanyi, D., Lembke, H., Schürl-Bulich, M.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden
i.v.-Hypnotika Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anaesthesist 23, 108 (1974).

- 7 Doenicke, A., Fleischhauer et al.: Arterielle Blutgasanalysen nach drei i.v. - applizierbaren Hypnotica: Etomidate, Thiopental, RO 5-4200 (in Vorbereitung).
- 8 Doenicke, A., Kugler, J., Schweller, G., et al.: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach drei i.v. - applizierbaren Hypnotica: Etomidate, Thiopental, RO 5-4200 (in Vorbereitung).
- 9 Godefroi, E.F., Janssen, P.A.J., van der Eycken, C.A.M., van Heertum, A.H.M.T., Niemgeers, C.J.E.: J.Med.Chem. Pharm. Chem. 8, 220 (1965).
- 10 Lohmüller, C., Lohmüller R., Lydtin, H.: Lexikon der kardiologischen Terminologie, Kurzmonographien Sandoz, 8, 46 (1973).
- 11 Hillebrecht, J.: Herzfrequenzanalyse mit den diagnostischen Mitteln der freien Arztpraxis und dem kleinen Krankenhaus. Herz/Kreislauf 5, 2 + 3 (1973).
- 12 Weissler, A.M., Harris, W.S., Schoenfeld, C.D.: Systolic Time Intervals in Heart Failure in Man. Circulation 37, 149 (1968).
- 13 Doenicke, A., Jung, M., et al.: Kreislaufverhalten und Myocardfunktion nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien, i.v. applizierbaren Hypnoticum. (Im Druck).
- 14 Cavalli, L., Sforza, : Biometrie, Grundzüge biolog.-med. Statistik, Fischer, Stuttgart (1972).
- 15 List, W.F., Hiotakis, F., Gravenstein, J.S.: Die Wirkung von Thiopental auf die Myocardfunktion, Anaesthesist 21, 388-390 (1972).
- 16 Kurka, P.: Klinische Erfahrungen mit RO 5-4200 in der Anaesthesie. Anaesthesist Sept. 1974 (Im Druck).

- 17 Ungerer, M.J. Erasmus, F.R.: Evaluation of a new benzodiazepine, Flunitrazepam (RO 5-4200), as an anaesthetic induction agent. Pres. at the Anaesthetic Congress, Sept. 13, (1972), Johannesburg.
- 18 Coleman, A.J., Downing, J.W., Moyes, D.G., O'Brien, A.: The acute cardiovascular effects of RO 5-4200, a new anaesthetic induction agent. Pres. at the Anaesthetic Congress, Sept. 13, (1972), Johannesburg.

VII. ANHANG

Lebenslauf

Als 6. Kind der medizinisch-pharmazeutischen Beraterin Hanne Bartsch und des Autors und Regisseurs Joachim Bartsch, wurde ich am 10.4.1946 in Flensburg geboren. Nachdem ich Volksschulen in Thanning/Obb., Wiesbaden und Berlin besucht hatte, kam ich in München 1957 auf das Erasmus Grasser Gymnasium. 2 Jahre bevor ich dort September 1967 das Abitur machte, verstarb mein Vater.

Von Oktober 1967 bis Oktober 1968 wurde ich zur Sanitätstruppe der Bundeswehr eingezogen.

Seit Oktober 1968 besuche ich die Universität in München, wo ich zunächst ein Semester Naturwissenschaften studierte; danach erhielt ich einen Studienplatz für Medizin.

Mein Staatsexamen werde ich Herbst 1974 absolvieren.

